Aus der Gastherapeutischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie
(Leiter: Priv.-Doz. Oberfeldarzt Dr. Muntsch)

Wirkung des Bleitetraaethyls mit besonderer Berücksichtigung des Leberbefundes

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Kurt Hatto Fischer

aus Malente-Gremsmühen (Schlesw.-Holstein)

Tag der Promotion: 6. 2. 1941..

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 422

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Priv.-Dozent Dr. Muntsch
Korreferent: Prof. Dr. Schürmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Bleitetraäthyl wird schon seit langem dem Brennstoff der Motoren, sowohl der Kraftfahrzeug- wie Flugzeugmotoren, zugesetzt, um deren Leistung zu steigern. Zuerst wurde es in Amerika zu diesem Zwecke hergestellt.

Die Verbindung ist seit 1854 bekannt. Sie entspricht der Formel $Pb(C_2H_5)4$ und gehört zu der Gruppe der Metallalkyle, die zu der acyclischen Reihe der stickstoffreien Verbindungen zählt. Die Metallalkyle hängen in ihren Atomen und Molekülen nicht allzufest zusammen, ebenso wie der Zusammenhang bei den höheratomigen Nichtmetallen sehr lose ist. Durchweg haben wir es bei dieser Gruppe mit lockeren, labilen Verbindungen zu tun, die unter der Einwirkung von Wasser in die entsprechenden Metallhydroxyde und Kohlenwasserstoffe übergehen. Einige sind auch selbstentzündlich an der Luft und andere, besonders die höheren Kohlenwasserstoffe sind von Bedeutung für eine Reihe von Synthesen. Abgesehen von einigen Ausnahmen, bei denen man auf dem Wege über schon bestehende Metallalkyle zu eben diesen Verbindungen kommt, werden sie in der Regel durch Umsetzung der Alkyljodide mit den entsprechenden Metallen hergestellt.

Die Bleiverbindungen dieser Gruppe sind seltsamerweise fast nur Tetraalkyle. Es sind Verbindungen, die luft- und wasserbeständig sind. Sie haben viele Eigenschaften der gewöhnlichen Verbindungen des Zinns.

Das Bleitetraäthyl brennt mit orangefarbener Flamme, die blaßrosa gesäumt ist. Sein Molekulargewicht beträgt 323,36 g, das spez. Gewicht 1,659 g, das Litergewicht des Dampfes 13,44 g und sein Siedepunkt liegt ungefähr bei 83°.

Nach Grignard wird die Verbindung aus Magnesiumhalogenäthyl und Bleichlorid hergestellt. Während nun aber die Reaktion zwischen $PbCl_2$ und CH_3MgCl ohne Schwierigkeiten eine Umsetzung in Bleitetraäthyl zur Folge hat, kommt es bei der Einwirkung von C_2H_5MgBr auf $PbCl_2$ schon zu schwierigeren Umsetzungen. Die Aetherlösung, die nach der Einwirkung von Wasser auf die Magnesium-Verbindung entstanden ist, bildet an der Luft eine trübe Lösung unter Abscheidung eines Niederschlages, der Kohlenstoff, Wasserstoff und Blei enthält. Wenn Kohlenoxyd

eingeleitet wird, geht er in Lösung. Es kommt zur Bildung des Aethylbleikarbonates. Destilliert man nun den Abdampfrückstand dieser Verbindung, so scheidet sich bei 80° Blei ab und bei 135° werden Bleiwolken ausgetrieben. Wird diese Destillation 3 bis 4mal wiederholt, so kommt es endlich zur Bildung des Bleitetraäthyls. Verkürzt wird dieses Verfahren, wenn die Aetherlösung nach Zersetzung mit Wasser zu Triäthylbleibromid bromiert und dieses mit $C_2 \cdot H_3 \cdot Mg \cdot Br$ versetzt wird.

Bleitetraäthyl wird dem Benzin beigemischt, um das Klopfen des Motors zu verhindern, indem der Zusatz eine Explosion bei niederen Verdichtungsverhältnissen verhindert. Es kommt als „Ethyl-Fluid" in den Handel, eine Lösung von 60—70 % $Pb(C_2H_5)_4$, dem als Verdünnungsmittel und Trägersubstanz Aethylendibromid oder Trichloräthylen zugesetzt wird. Dem Brennstoff wird es in einem Verhältnis von 1 : 1000 bis 1 :1400 beigemischt. Die Wirkung des Ethyl-Fluids als eines „Antiklopfmittels", wie es ja auch genannt wird, kann man ebenfalls durch anorganische Verbindungen erzielen, so durch Jod-Analin-Phenole und beinahe alle organmetallischen Verbindungen, besonders dann, wenn das Metall Blei ist. Da der Zusatz von $Pb(C_2H_5)_4$ giftig ist, hat man auch das von den I. G. Farben hergestellte Eisenpentacarbonyl benutzt, wovon man inzwischen jedoch wieder abgekommen ist, da es weniger aktiv ist. Die Ursache des Klopfens des Motors ist nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich sind es jedoch einzelne Detonationen, die durch örtliche Ueberhitzung bedingt sind.

In den Vereinigten Staaten von Nordamerika wurde das Antiklopfmittel gegen Ende des ersten Viertels unseres Jahrhunderts eingeführt. Bei seiner fabrikmäßigen Herstellung ist es zu Vergiftungen mit tödlichem Ausgange gekommen, die von Norris und Gettler 1925 in der Literatur beschrieben werden. Es handelt sich um 4 Fälle akuter Vergiftungen. Die Leute wurden im Delirium eingeliefert unnd starben sämtlich innerhalb von 5 Tagen. Der Sektionsbefund ergab in 3 Fällen hämorrhagische Pneumonie, wie sie bei einer ganz akuten Influenza auftritt. Die Vergifteten zeigten eine gelbliche Verfärbung der Haut und hämorrhagische Bezirke im Knochenmark. Bei der

mikroskopischen Untersuchung fanden sich starke Hyperämie der Lungen und der Gehirngefäße, ebenfalls starke Blutfüllung der Milz, der Nieren und der Eingeweide. Eine Erkrankung der Nieren oder der Leber und eine Blutfüllung der letzteren konnten nicht festgestellt werden. Die chemische Analyse ergab einen verhältnismäßig hohen Bleigehalt für die Leber und das Gehirn, für Lungen und Nieren.

Das Krankheitsbild wird abgerundet durch Kehoes klinische Untersuchungen von Fällen nicht zu starker Vergiftung. Die Kranken wurden nach seinen Beobachtungen von Schlaflosigkeit befallen, die bei einzelnen tagelang dauerte. Wenn sie endlich einschliefen, wurden sie durch Träume beunruhigt und waren nachdem müder als vorher. Am frühen Morgen litten die Vergifteten besonders unter Uebelkeit, die sich gelegentlich bis zum Erbrechen steigerte und zu völliger Appetitlosigkeit führte. Meistens waren die Erkrankten erst am Abend in der Lage, etwas zu sich zu nehmen. Zu jeder Zeit aber konnten Uebelkeit und Brechreiz durch den Geruch von Tetraäthylblei von neuem ausgelöst werden. Schwindel und Kopfschmerzen waren fast regelmäßige Begleiterscheinungen, ebenso klagten die Vergifteten über ein dumpfes Gefühl im Kopfe. Die Muskelschwäche, die in allen Graden vorhanden sein konnte und sehr hartnäckig war, hat ihren Grund wohl in der Schlaflosigkeit und dem Mangel an Eßlust. Als Folge einer unvollkommenen Blutzirkulation fand sich regelmäßig eine blasse Haut, die mit einem unternormalen Blutdruck einherging, wobei der systolische Druck unter 80 mm Hg sank. Die Temperatur blieb unter der normalen Grenze und war am Morgen besonders tief. Außerdem wurden Uebererregbarkeit der Muskeln und gesteigerte Reflexe gefunden, die oft mit einem Tremor einhergingen. Verdauungsstörungen wurden nicht beobachtet, ebenso ergab die Blutuntersuchung nichts Besonderes. Der Hämoglobingehalt war normal oder nur sehr geringen Schwankungen unterworfen. Auch die Zahl der roten Blutkörperchen war nicht vermindert. Eine monatelange Aufnahme des Bleitetraäthyls bei der fabrikmäßigen Herstellung verursachte im Blut der Erkrankten eine polychromatophile Ver-

änderung und toxische Granulation. Eine Superacidität des Harns wurde immer gefunden, dagegen war Albumin nicht vorhanden.

Diese von Kehoe beobachteten Erscheinungen wurden im allgemeinen durch Eldridge, F. B. Flinn und F. Heim de Balsac bestätigt. Nur der klinische Befund des Blutes war bei den Verfassern verschieden. Die toxischen Granulationen wurden von Flinn sehr häufig und von Heim de Balsac überhaupt nicht gefunden, während Eldridge bei seinen Untersuchungen zu den gleichen Ergebnissen kam wie Kehoe.

Mit dem Bleitetraäthyl wurden besonders in Amerika aber auch in Italien Tierversuche ausgeführt und zwar an Mäusen, Meerschweinchen, Katzen, Hunden und Kaninchen, die z. T. verschiedene Ergebnisse zeigten. Die Erscheinungen des Allgemeinbefindens, wie Unruhe, Erregung und Gereiztheit, entsprechen den klinischen Befunden, die oben angeführt wurden. Hamilton fand bei Versuchen an Hunden keine Veränderungen, weder am Herzen, an der Lunge, noch Leber oder Milz, während die Nieren eine geringe Stauung zeigten und der Sektionsbefund Geschwüre im unteren Dünndarm feststellte. Schrader berichtet von der hohen Lipoidlöslichkeit dieser Bleiverbindung, die imstande ist, die Haut zu durchdringen. Auf Grund von Versuchen gibt er an, daß 0,3 ccm pro kg Körpergewicht für Hunde tödlich ist, wenn es auf die Haut aufgetragen wird. Als weitere Veränderung fand Kehoe in seinen Versuchen, daß das rechte Herz stark erweitert war und die linke Kammer sich gut zusammengezogen zeigte. Am Magen fand er den Pylorus fest verschlossen. Der Dünndarm war mit einer wäßrigen, gelben Flüssigkeit gefüllt. Die Niere bot keine besonderen Veränderungen. Die Leber war dunkelrot gefärbt und in geringem Grade geschwollen, die Zeichnung undeutlich. Demel, der seine Versuche an Meerschweinchen, Ratten und weißen Mäußen durchführte, fand bei stärkerer Vergiftung Lähmung der Tiere, während das Blut keine Veränderungen zeigte. Blei konnte er weder chemisch noch histologisch nachweisen. Neu ist seine Feststellung einer Hyperämie des Leberparenchyms.

Der Franzose Henri Le Wita hat sich mit dem Bleitetraäthyl als chemischem Kampfmittel befaßt. W. Mie-

Ienz und R. Hanslian haben zu seinen Ansichten Stellung genommen. Wita hält diese Verbindung für eine der gefährlichsten, und sagt:

„Seit dem Waffenstillstand erprobt man neue Gase, wie das Kakodylisozyanid und besonders organische Metallverbindungen, z. B. das Bleitetraäthyl und das Tellurdiäthyl. Diese neue Reihe enthält furchtbare Körper, die bei großer Giftigkeit durch die Haut in den Organismus eindringen, ohne äußere Verletzungen hervorzurufen. In der Körperflüssigkeit zersetzen sie sich und bilden sehr komplizierte Verbindungen.

Leichte Vergiftungen sind gekennzeichnet durch Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Uebelkeit, während in schweren Fällen unerträgliche Schmerzen und Tobsucht vergleichbar mit Delirium tremens, auftreten; es sind unerhörte Aetzmittel, die die Haut durchdringen und mehr oder weniger langsam die davon Betroffenen vergiften; sie dringen durch die allerfeinsten Oeffnungen und machen dadurch die gegenwärtigen Gasmasken unwirksam".

Die Angaben über Bleitetraäthyl im Schrifttum widersprechen sich also in vielen Dingen, besonders in Bezug auf Organbefunde bei der Sektion und den Grad der Giftigkeit; eine Nachprüfung schien mir daher angezeigt. Bei unseren Untersuchungen wurden nur Kaninchen als Versuchstiere benutzt. Die Vergiftung erfolgte in üblicher Weise im „ruhenden Gasgemisch". Nachdem das Tier in dem 1 cbm-Giftkasten gebracht war, wurde Bleitetraäthyl in abgemessener Menge mit einem Zerstäuber bei laufenden Windflügeln, die für eine gleichmäßige und dauernde Durchmischung sorgten, eingesprüht. Unter Berücksichtigung der Dauer der Einwirkung des Giftstoffes konnte der Wirkungsgrad (c. t.-Wert) ermittelt werden. Auf Grund der erfahrungsgemäß bekannten Fehlerquellen, die der Versuchsapparatur eigen sind, dürften von den von uns benannten c. t.-Werten in der Tat etwa 25 % abzusetzen sein. Die Tiere blieben nach Versuchsende noch kurze Zeit im Käfig, bis die Giftluft durch den Exhaustor abgesaugt und die Herausnahme der Tiere ohne Gefährdung möglich war.

Nachstehend geben wir die einzelnen Versuche wieder:

Wirkung bei

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Angewandte c.t. Werte	Menge cbmm	$Pb(C_2H_5)_4$ Einwirkung, in Min.	Verhalten während der Einwirkung
1.	2250	3000		10	Die Atemfrequenz steigt zuerst sehr rasch auf 2—300/Min., sie sinkt jedoch nach 4 Min. wieder auf 100 und schwankt bis zum Versuchsende zwischen 80—100. Reizerscheinungen sind nicht festzustellen.
2.	2250	15000		50	Wie Versuch 1.
3.	2020	30000		50	Das Tier atmet in der Mitte der Versuchszeit sehr langsam, um dann gegen Ende mit der Atmung wieder schneller zu werden. Es zuckt mal leicht zusammen.
4.	2290	40000	1200	20	Tier geht erregt im Käfig hin und her, reibt sich die Schnauze, zuckt zusammen und sitzt zum Schluß der Vergiftung in Atemstellung im Glaskäfig.
5.	2170	50000	1200	25	Tier atmet die ersten 2 Minuten sehr lebhaft, reibt sich die Schnauze wiederholt, Atemstellung wird gegen Mitte der Vergiftung eingenommen.
6.	2100	50000	600	50	Nasenfluß, Körper zuckt wiederholt anfallsweise zusammen, Tier wischt sich die Schnauze.
7.	2020	50000	1200	25	Wie Versuch 6.
8.	1750	50000	1200	25	Wie Versuch 6.
9.	1600	200000	1200	100	Atmung ist in den ersten Min. beschleunigt, um dann eine Frequenz von 25 zu zeigen. Kein Speichelfluß, Tier bekommt häufig Zuckungen, sitzt still im Glaskasten.
10.	2020	200000	2400	50	Speichelfluß, heftige Zuckungen, Tier reibt sich die Schnauze wiederholt, sitzt still.
11.	2390	200000	2400	50	Wie Versuch 10.

einmaliger Vergiftung.

Verhalten nach der Einwirkung	Endgew. in g	Sektion
Am Tier ist nichts Anormales festzustellen. Es frißt und bewegt sich, ohne etwas Auffälliges zu zeigen.	2570	Herz und Niere o. B., Lunge und Leber auf der Schnittfläche Flüssigkeit abstreifbar. Magen prall gefüllt, Schleimhaut nicht gerötet. Tier wurde am 4. Tag getötet.
Tier verhält sich durchaus normal	1970	Tier wird am 7. Tag getötet. Herz und Niere o. B., Magen prall gefüllt. Lunge zeigt kleine Blutungen. Von der Leberschnittfläche ist Flüssigkeit abstreifbar.
Wie Tier 2.	1850	Tier wird am 6. Tag getötet. Herz, Niere, Magen wie Vers. 2. Lunge und Leber lassen von ihrer Schnittfläche leicht Flüssigkeit abstreifen. Lunge hat punktförmige Blutungen.
Nach dem Versuch frißt das Tier, ist lebhaft und zeigt nichts Krankhaftes.	2250	Tier wird nach 5 Tagen getötet. Herz, Nieren, Magen wie 3, Lunge große hämorrhagische Flecken; Konsistenz der Leber etwas vermindert.
Tier frißt und bewegt sich normal	2150	Tier nach 5 Tagen getötet. Herz, Niere und Magen wie bei 3; Lunge ödematös mit hämorrhagischen Flecken besetzt. Auf der Schnittfläche bei Lunge und Leber Flüssigkeit leicht abstreifbar.
Wie Versuch 5.	2000	Tier nach 3 Tagen getötet. Lunge stark hyperämisch, sonst wie Versuch 5.
Wie Versuch 6.	nicht gewogen	Am nächsten Tage getötet. Wie Versuch 6.
Tier ist nach dem Versuch ausgesprochen still und frißt nicht.	„	Nächsten Tag tot. Wie Versuch 6. Gallenblase mit seröser Flüssigkeit gefüllt. Dünndarm zeigt Geschwüre im unteren Abschnitt, außerdem ist eine starke Blutfüllung der visceralen Gefäße vorhanden. Milz vollkommen mit kleinen weißen Knoten übersät.
Tier ist benommen und verhält sich vollkommen still; es frißt nicht.	1520	Am nächsten Tag tot. Herz, Magen, Niere o. B. Lunge vergrößert und hyperämisch. Auf der Schnittfläche der Lunge und Leber Flüssigkeit abstreifbar. Blutstauung in den Eingeweidegefäßen.
Tier bewegt sich nicht und frißt nicht.	1720	Am 2. Tag gestorben. Lunge stark hyperämisch. Blutstauung der Eingeweidegefäße und der Leber vorhanden. Von der Schnittfläche der Leber Flüssigkeit abstreifbar. Magen und Haut zeigen punktförmige Blutungen.
Wie Versuch 10.	2320	Am 2. Tag getötet. Wie Versuch 10.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Angewandte c.t. Werte	Menge cbmm	$Pb(C_2H_5)_4$ Einwirkung, in Min.	Verhalten während der Einwirkung
12.	2770	200000	2400	50	Wie Versuch 10.
13.	1900	250000	2400	63	Zuckungen in den ersten Minuten schwach, um dann kräftiger zu werden.
14.	1990	250000	2400	63	Bekommt nach 2 Min. schon heftige Zuckungen, Atemstellung, reibt sich die Schnauze wiederholt.
15.	2470	300000	2400	75	Wie Versuch 14.
16.	2350	300000	2400	75	Wie Versuch 14.
17.	2450	400000	4800	50	Wie Versuch 14.
18.	2670	400000	2400	100	Wie Versuch 14.

Wirkung bei

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Angewandte c. t. Werte	Menge cbmm	$Pb(C_2H_5)_4$ Einwirkung in Min.	Verhalten während der Einwirkung
19	2000	1. Tg. 50000 2. Tg. 50000 3. Tg. 50000	600 600 600	50 50 50	Tier reibt sich die Schnauze wiederholt und wird von heftigen Zuckungen getroffen. Es ist sehr unruhig und geht dauernd im Käfig hin und her. Bei der dritten Vergiftung verhält sich das Tier sehr ruhig.
20	1900	12 x 50000 100000 150000 200000	1200 2400 2400 2400	25 25 38 50	Das Tier wird von Zuckungen getroffen, die den Bauch zusammenkrampfen lassen und anfallsweise auftreten. Es reibt sich die Schnauze wiederholt und verhält sich im Versuch ruhig, wobei die Atemfrequenz zwischen 20—25/Min. liegt. Dieses Bild ändert sich während der weiteren Vergiftungen in keiner Weise. Die letzten Vergiftungen, 9 an der Zahl, sind auf die letzten 10 Tage massiert. Die ersten Vergiftungen waren gleichmäßig auf die anderen Tage verteilt.

Verhalten nach der Einwirkung	Endgew. in g	Sektion
Frißt nicht und sitzt still.	2470	Am 3. Tag gestorben. Magenschleimhaut diffus gerötet. Wie Versuch 10.
Tier benommen; sitzt still, frißt nicht.	1700	Am nächsten Tag tot. Vorhöfe und Koronargefäße stark mit Blut gefüllt. Kammer nicht dilatiert; Lunge stark hyperämisch, besonders in den Unterlappen. Magenschleimhaut gerötet, zeigt punktförmige und diffuse Blutungen. Sonst wie Versuch 10.
Wie Versuch 13.	1870	Am folgenden Tag tot. Wie Versuch 13.
Wie Versuch 14.	2050	Am folgenden Tag tot. Wie Versuch 14.
Wie Versuch 14.	2040	Wie Versuch 14; auch stärkere Blutfüllung der Niere.
Wie Versuch 14.	2250	Wie Versuch 14.
Wie Versuch 14.	2520	Wie Versuch 14.

mehrmaliger Vergiftung

Verhalten nach der Einwirkung	Endgew. in g	Ausgang und Sektion
Während das Tier nach den ersten beiden Versuchen frißt, ist es nach der letzten Vergiftung sehr still.	1800	Es ist am 6. Tag tot. Herz kontrahiert. Lunge zeigt in dem linken Oberlappen ein Emphysem und ist im übrigen stark hyperämisch und mit Blutungsherden versehen. Magen ist prall gefüllt. Leber normal gefärbt. Von der Schnittfläche ist Flüssigkeit abstreifbar. Gallenblase mit seröser Flüssigkeit gefüllt. Blutstauung in den Eingeweidegefäßen.
Nach den Vergiftungen verhielt sich das Tier durchaus normal. Es frißt und bewegt sich, ohne etwas Krankhaftes zu zeigen.	1550	Durch Steigern der Dosis in der letzten Zeit trat am 29. Tag der Tod ein. Herz nicht kontrahiert; Vorhöfe und Koronargefäße stark blutgefüllt. Lunge hyperämisch; zeigt Blutungsherde und Emphysem. Im Magen sind Blutungen vorhanden. Eine Stauung der Eingeweidegefäße ist vorhanden. Von der Schnittfläche der Leber, deren Färbung normal ist, ist Flüssigkeit leicht abstreifbar. Die Azinizeichnung tritt deutlich hervor.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Angewandte c. t. Werte		Menge cbmm	$Pb(C_2H_5)_4$ Einwirkung in Min.	Verhalten während der Einwirkung
21	2750	1. Tg.	50000	600	50	Das Tier bekommt mit Versuchsbeginn Zuckungen
		4. Tg.	75000	600	75	die sehr heftig sind. Es nimmt bald die Atem
		6. Tg.	75000	600	75	stellung ein und reibt sich die Schnauze wiederholt
		9. Tg.	75000	600	75	
		15. Tg.	75000	600	75	
22	3400					Wie Versuch 21.
23	1950	1. Tg.	100000	1200	50	Bei der 1. Vergiftung tritt Speichelfluß auf. Die
		7. Tg.	100000	1200	50	Zuckungen waren nicht allzuheftig. Sie wurden
		9. Tg.	100000	1200	50	jedoch bei den weiteren Vergiftungen nicht ge
		12. Tg.	100000	2400	25	ringer. Auch Nasenfluß trat auf.
		14. Tg.	150000	2400	38	
		15. Tg.	150000	2400	38	
		16. Tg.	200000	2400	50	
24	2050					Wie Versuch 23, nur eine ausgesprochene Schwäche in den hinteren Extremitäten.
25	2050	1. Tg.	150000	1200	75	Nach 5 Min. Zuckungen, Atemstellung nach 20 Min
		4. Tg.	150000	1200	75	kein Speichelfluß oder besondere Unruhe.
		6. Tg.	150000	1200	75	
26	2250					Wie Versuch 25.
27	2400	1. Tg.	200000	2400	50	Zuckungen stellen sich sehr bald ein. Das Tier
		3. Tg.	200000	2400	50	nimmt Atemstellung ein.
28	2400					Wie Versuch 27.

Verhalten nach der Einwirkung	Endgew. in g	Ausgang und Sektion
Nach der Vergiftung frißt das Tier und bewegt sich durchaus normal.	2550	Am 17. Tag getötet. Herz und Niere o. B. Lunge hyperämisch; von der Schnittfläche der Leber Flüssigkeit abstreifbar.
Ist nach der 3. Vergiftung stark benommen und frißt nicht mehr.	2540	Am 17. Tag gestorben. Herz nicht gut kontrahiert; Magen prall gefüllt. Niere o. B. Leber normal gefärbt. Azinuszeichnung scharf, von der Schnittfläche Flüssigkeit abstreifbar. Lunge zeigt eine nicht mehr ganz frische fibrinöse Pleuritis mit dicken graugelblichen Belägen. Sie nimmt den Ausgang von einer nekrotisierenden Pneumonie des linken Lungenoberlappens.
Am 2. Tag Lähmung der hinteren Extremitäten, die am 5. Tag noch ganz ausgesprochen stark war. Am 7. Tag war sie wieder behoben, und trat bei den weiteren Vergiftungen auch nicht wieder auf.	1490	Am 17. Tag tot. Herz dilatiert, Koronargefäße stark blutgefüllt. Luftröhre gerötet, Lunge hyperämisch und mit Blutungsherden durchsetzt. Die Eingeweidegefäße stark blutgefüllt; Magen zeigt punktförmige und diffuse Blutungen. Leberzeichnung sehr deutlich. Auf der Schnittfläche Flüssigkeit leicht abstreifbar.
Das Tier hatte Durchfall. Wie Versuch 23.	1650	Wie Versuch 23.
Frißt nach Versuchsende. Nach der 2. Vergiftung stark mitgenommen. Nach der 3. Vergiftung gestorben.	1540	Am 7. Tag tot. Herz nicht gut kontrahiert. Blutstauung in der Lunge. Auf der Schnittfläche Flüssigkeit abstreifbar. Leberzeichnung undeutlich. Eingeweidegefäße stark blutgefüllt.
	1770	Wie Versuch 25.
Frißt nicht und sitzt still.	2250	Am 4. Tag tot. Herz nicht dilatiert, die Vorhöfe und Koronargefäße blutgefüllt. Der Magen prall gefüllt. Schleimhaut nicht gerötet. Die Eingeweidegefäße blutgefüllt. Lunge sehr stark hyperämisch. Die Leber hat eine deutliche Azinuszeichnung. Von der Schnittfläche ist Flüssigkeit leicht abstreifbar.
	2180	Wie Versuch 27, am 4. Tag tot.

Die Versuche an den Kaninchen bei einmaliger Einwirkung des Bleitetraäthyls wurden mit verschieden starken Konzentrationen durchgeführt. Bei den c. t.-Werten 3000 bis 15000 wurden keine örtlichen Reizwirkungen festgestellt. Nur die Atemfrequenz war zu Beginn der Versuche etwas erhöht, um dann noch während der Dauer der Vergiftung auf ein normales Maß zurückzukehren. Bei höheren Dosen unterschritt sie sogar die untere Grenze mit 15—20 Atemzügen pro Minute. In diesem Fall stellten sich auch andere Reizwirkungen ein. Zuckungen, die den Bauch befielen, wurden zuerst bei dem c. t.-Wert 30000 beobachtet. Sie waren jedoch noch nicht sehr stark ausgeprägt. Konzentrationen von 50000 c. t.-Werten an wirkten schon deutlicher und schärfer auf die Schleimhäute der Atmungswege und des Mundes, was sich im Nasenfluß und Speichelfluß zeigte, die unter Umständen beträchtliche Grade erreichten. Jedoch traten sie nicht regelmäßig auf. Beständiger rieben sich die Tiere während der Einwirkungszeit die Schnauze und zwar oft und kräftig. Von den letztgenannten c. t.-Werten an waren die Zuckungen stets zu finden. Sie traten bei höheren Dosen sogar gehäuft auf, so daß man in einzelnen Fällen von Krämpfen sprechen konnte. Nach der Einwirkung zeigten mit einer Ausnahme nur die Tiere, die mit Werten von 200000 c. t. aufwärts vergiftet waren, Teilnahmlosigkeit und Bewegungsarmut. Freßlust war bei diesen Konzentrationen nicht mehr vorhanden, der Zustand der Benommenheit war nicht zu verkennen. Bei den anderen Tieren war eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens nicht festzustellen. Sie zeigten einen guten Appetit und waren sehr rege. Die Kaninchen, die in dem Zustand der Benommenheit aus dem Versuchskasten kamen, starben nach Stunden oder Tagen.

Bei mehrmaliger Einwirkung der Bleiverbindung wurde keine Steigerung der vorherigen Erscheinungen festgestellt. Die Tiere halten ihre Atmung auf einer möglichst niedrigen Frequenz, indem sie in Atemstellung verharren. Wie aus der Tabelle zu ersehen, wurden verschieden starke Dosen in unregelmäßigen Abständen gegeben, die auch beim selben Tier gesteigert wurden und so schließlich zum Tode führten. In der Zwischenzeit war die Freßlust der Tiere, wenn

sie nicht vor dem Exitus standen, nicht gestört. Zu Bewegungsstörungen kam es nur bei 2 Tieren, Versuch 23 und 24, die eine Lähmung und bei 24 eine starke Schwäche der hinteren Gliedmaßen aufwiesen. Diese Erscheinung fand sich nach einer Vergiftung mit 100 000 c. t. am 2. Tage nach dem Versuch in völliger Stärke bei den Tieren und hielt sich in dieser Form bis zum 5. Tage. Eine zweite Vergiftung mit der gleichen Dosis am 7. Tag brachte keinen Rückfall. Ebenso wenig zeigten in dieser Hinsicht die weiteren Vergiftungen etwas Neues. Zu erwähnen wäre noch, daß bei der mehrmaligen Vergiftung wiederholt bei den Versuchstieren Verdauungsstörungen beobachtet wurden.

Alle Tiere zeigten nach ihrem Tode einen geringen Gewichtsverlust. Die Sektion ergab bei den ersten beiden Versuchen keine besonderen Befunde. Nur von den Schnittflächen der Lunge und der Leber war Flüssigkeit leicht abstreifbar. Bei Versuch 3 kamen punktförmige Blutungen der Lunge hinzu. Der Magen war prall gefüllt, die Schleimhaut jedoch nicht gerötet. Das Herz und die Niere zeigten nichts Besonderes. Bei höheren Dosen findet sich eine stark hyperämische Lunge, bei der manchmal nur die unteren Partien der Lappen von der Blutstauung betroffen waren. Die Eingeweidegefäße waren stark blutgefüllt. Werte von 200 000 c. t. zeigten bei der Sektion auch Hautblutungen. Dann waren ebenfalls eine Rötung der Magenschleimhaut, sowie diffuse und punktförmige Blutungen auf ihr zu finden. Bei noch höheren Konzentrationen wurde auch eine stärkere Füllung der Koronargefäße und Vorhöfe beobachtet. Die Leberzeichnung war im allgemeinen sehr deutlich. In einigen Fällen wurde auch eine stärkere Blutfüllung der Leber festgestellt. Bei Versuch 20 wurde auch der Femur aufgesägt. Das Knochenmark zeigte große hämorrhagische Herde. In zwei Fällen wurde seröse Flüssigkeit in der Gallenblase gefunden, in einem anderen eine fibrinöse Brustfellentzündung, die von einer nekrotisierenden Lungenentzündung ausging.

Mikroskopische Schnitte wurden von der Leber, Lunge und in einem Fall von dem Magen hergestellt. Die Objekte wurden dünn geschnitten mit Formalin oder Alkohol fixiert Von allen Präparaten wurde eine Hämatoxylen-

eosinfärbung gemacht. Für die Bindegewebsfärbung wurde in einigen Fällen die Giemsa'sche Methode bei Leberschnitten benutzt, während Glykogen bei ihr nach von Best und Fett mit Sudan III gefärbt wurden. Die Lunge zeigte im mikroskopischen Bild allgemein erweiterte Gefäße und Kapillaren, die stark blutgefüllt waren. In ausgedehnten Bezirken waren die Lungenbläschen erweitert und durch Einreißen der Alveolarwände zusammengeflossen. Dazwischen waren Partien zu finden, in denen die Alveolarwände aneinanderlagen und die Lungenbläschen luftleer waren. Einige Lungen hatten auch fleckförmiges Oedem.

Bei den Magenschnitten war eine starke Blutfüllung der Gefäße der Submucosa und Muscularis mucosae zu finden. Auch das Gefäßsystem der Tunica propria zeigte eine sehr starke Blutstauung, die zu inneren und äußeren Blutungen geführt hatte. Bei dem Blutaustritt an der Magenoberfläche waren sowohl punktförmige wie fleckförmige Blutungen zu unterscheiden.

In einer nicht geringen Zahl von Fällen zeigte sich in den Leberpräparaten eine deutliche Hyperämie. Die Zeichnung der Leberazini war dabei immer scharf, und die Pfortaderäste, die Zentralvene und intralobulären Kapillaren waren durch starke Füllung mit roten Blutkörperchen erweitert. Die Leberzellbalken zeigten keine auffällige Verschmälerung. Nur Versuch 23 machte hier eine Ausnahme mit einer leichten Verkleinerung der Leberbalken. Die Glisson'schen Dreiecke ließen keine Besonderheiten erkennen, und auch bei den Tieren, die den Vergiftungen mehrfach unterworfen wurden, fand sich keine Vermehrung des Bindegewebes. Bei einer ganzen Reihe von Schnitten war das Lebergewebe zu einem regellosen, lockeren Mosaik von Epithelien zerfallen. Oedeme verschiedener Stärkegrade waren fast immer vorhanden. Die Kupfer'schen Sternzellen waren dann mehr oder weniger abgerundet. Vakuoläre Degeneration und trübe Schwellung wurden bei einigen Präparaten gefunden. Bei der letzteren waren die Azini in ihrer Zeichnung nicht mehr deutlich, und die Schnittflächen waren lehmfarben. Eine Verfettung war nur bei den Tieren mit einmaliger Vergiftung und niederen c. t.-Werten zu

finden. Die Fettropfen waren feintropfig bis mitteltropfig und im Läppchen peripher und intermediär gelagert, wobei sie mitunter nur herdförmig anzutreffen waren. Die Kupfer'schen Sternzellen waren stellenweise mit von dieser Verfettung betroffen. Leberglykogen wurde bis auf 3 Fälle nicht gefunden. Es war dann in den zentralen Abschnittem gelagert, und bei der einen Leber erfüllte es die ganzen Läppchen.

Besprechung der Versuche.

Die vorliegenden Versuche mit Bleitetraäthyl ergaben keine besonderen örtlichen Reizwirkungen. Es wurden nur ab und zu Speichelfluß, Nasenlaufen, Tränensekretion und stärkere Rötung der oberen Luftwege beobachtet. Fast regelmäßig traten jedoch Koliken auf, und zwar während und auch nach der Vergiftung. Diese „fliegenden Leibschmerzen", die in kurzdauernden Darmspasmen bestehen, sind in ihrer Entstehung noch nicht geklärt. Die Autoren sind sehr geteilter Ansicht. Oliver glaubt, in unregelmäßigen Zusammenziehungen des Darmmuskels die Ursache für die Symptome gefunden zu haben, und wird in seiner Anschauung durch Betkes Untersuchungen am Röntgenschirm mit Kontrastbrei gestützt. Stockers meint, daß die Schmerzen durch Blutungen in den Darm ausgelöst werden, während Riegel sie nur auf Gefäßzusammenziehungen zurückführt, die nur im Splanchnikusgebiet stattfinden und durch vasomotorische Reize hervorgerufen werden. Das Tödlichkeitsprodukt, also das Produkt aus der Gaskonzentration und der Einwirkungszeit, betrug bei diesen Versuchen 200 000 c. t. Dieser Wert ist so hoch, daß wir die Wirkung, die der Franzose Henri Le Wita dem Bleitetraäthyl zugeschrieben hat, nicht bestätigen können. Wenn das Wirkungsprodukt c. t. auch für verschiedene Lebewesen und Versuchsreihen größeren Schwankungen unterworfen ist, so zeigt doch ohne weiteres ein Vergleich mit den Tödlichkeitsprodukten der bekannten Kampfstoffe ($COCl_2$ 1000 für die Katze, Gelbkreuz = 1500 für die Katze), daß sich Bleitetraäthyl als Kampfstoff nicht eignen

dürfte, weil für Kampfstoffe ein möglichst niedriges Tödlichkeitsprodukt Voraussetzung für ihre Brauchbarkeit als solche ist. Eine Kumulation der Wirkung bei mehrmaliger Einatmung des Stoffes ist ebenfalls nicht vorhanden, obwohl die eingeatmete Menge entschieden größer ist in der ganzen Einwirkungsperiode als in den Versuchen bei einmaliger Einwirkung, die den Tod zur Folge hatten. Versuch 19 und 22, die den hier getroffenen Feststellungen scheinbar widersprechen, finden ihre Erklärung in der Sektion und der mikroskopischen Untersuchung (s. Tabelle). Auch Robert A. Kehoe glaubt nicht an eine kumulative Wirkung dieses Giftes. Er führt Untersuchungen aus den letzten 10 Jahren an über 2000 Arbeiter, die mit diesem Stoff gearbeitet haben, darunter 179 4—9 Jahre lang, ohne daß sich bei ihnen eine Vergiftung in irgendeiner Form beobachten ließ. Eine Hyperämie wurde ebenfalls bei meinen Versuchen festgestellt und zwar im Widerspruch zu den Untersuchungen anderer Autoren, jedoch in Uebereinstimmung mit V. C. Demel auch in dem Parenchym der Leber. Störungen in dem Blutgehalt eines Organes werden ausgelöst durch reflektorische Einflüsse auf die Gefäßnerven oder durch Behinderung im Zufluß und Abfluß des Blutes. Die Vasomotoren, die als Vasodilatoren und Vasokonstriktoren dem sympathischen Nervensystem angehören, verlaufen in den zerebralen und spinalen Nerven oder, wie der Nervus splanchnicus, in den symphatischen Fasern. Die Konstriktoren sind stärker als die Dilatoren und bekommen ihre dauernden Impulse von einem Vasokonstriktorenzentrum, das in der Medulla oblongata gelegen ist. Daneben sind Nebenzentren im Rückenmark vorhanden, die einspringen können, bei der Regulierung des Gefäßtonus, wenn das Hauptzentrum gelähmt oder zerstört ist. Jedoch auch völlig isolierte Gefäße vermögen ihren Tonus auf entsprechende Reize hin noch zu ändern. Ob nun ein Teil oder alle Zentren gereizt oder gelähmt worden sind, bleibt offen. Jedenfalls hat die Vergiftung bei den Kaninchen eine Blutfülle mit Stromverlangsamung zur Folge gehabt, die sich durch Auftreten von Hämorrhagien kennzeichnete. Diese Diapedesisblutungen, die, wie oben erwähnt, an den ver-

schiedensten Stellen festgestellt wurden, treten im prästatischen Zustand auf, bei dem die roten Blutkörperchen durch das Endothel hindurchtreten. Hinzu kommt als mechanisches Moment eine Abnahme der Herzmuskelleistung, die sich in der Hypostase der Lunge offenbart, bei der sich das Blut in den unteren Lappen gesammelt hat. Wie Harnack fand, kam es auch bei der Einwirkung des Bleitetraäthyls zu einer frühzetiigen Herzlähmung, während Bleiacetat schon in sehr schwachen Konzentrationen irreversible Hubhöhenabnahme zur Folge hat. Die Lungen, die auf diese Art geschädigt sind, neigen zu Entzündungen (Versuch 22). Außerdem sieht man bei der verlangsamten Blutströmung ein Absinken der Temperatur, was in klinischen Fällen und Versuchen festgestellt ist, und eine Steigerung zur Transsudation und Oedembildung, wie sie an Lunge und Leber gefunden wurden. Veränderungen der Gefäße, die Verdickung der Kapillarwände oder Phlebektasien als Folgeerscheinung der Hyperämie wurden nicht gefunden, weil die Einwirkungszeit zu kurz war. Nur in einem Fall kam es zur geringfügigen Verschmälerung der Leberzellbalken. Die Zeichnung der Azini war wegen der Stauung meist eine sehr deutliche, wobei die Erweiterung der Zentralvenen und der in sie einmündenden Kapillaren nicht in allen Bezirken der Leber stark sein kann. Die Verfettung, die in der Leber bei einer Reihe von Fällen gefunden wurde, wird auch auf die Stauung zurückzuführen sein, die mit einer Herabsetzung der oxydativen Zelltätigkeit einhergeht und peripher wie intermediär auftrat. Ebenso sind die geringen Zellveränderungen anzusprechen und nicht als eine direkte Wirkung des Giftes zu deuten. Während der Glykogenschwund, der fast allgemein vorhanden war, mehr auf eine Reizung oder Lähmung des vegetativen Nervensystems zurückzuführen ist, wobei natürlich eine gewisse Schädigung der Leberzellen mitsprechen kann. Aus den Untersuchungen ist zu entnehmen, daß die Veränderungen der Leber reversibel und die der Lunge nicht lebensgefährlich sind. Das Bleitetraäthyl ist, wie auch alle Autoren angeben, ein Nervengift, das funktionell wichtige Zentren lähmt, wobei die Wirkung keine schnelle ist, sondern der Tod erst nach Stunden ein-

tritt. Wo das Gift jedoch angreift, ist nach dem Stand unserer Kenntnisse nicht zu sagen. Zum mindesten ist es sehr gewagt, genau wie bei dem Bleitriäthyl, die Medulla oblongata als den Ort anzusprechen, an dem das Gift in der Hauptsache angreift, da dieser Hirnteil jedoch immerhin für eine Reihe von Zentren schon heute nur als Durchgangsstation aufgefaßt wird. Bemerkenswert ist jedoch der relativ hohe Bleigehalt des Gehirns, der bei Vergiftungen mit Bleitetraäthyl festgestellt wurde und für eine große Aktivität zum Nervensystem spricht.

Zusammenfassung.

Bleitetraäthyl zeigt bei der Einwirkung nur eine geringe örtliche Reizwirkung. Im Versuch kam es nur ab und an zur Tränensekretion, Nasenfluß, Speichelfluß, und bei hohen Konzentrationen zur Rötung der Atemwege.

Die resorptive Wirkung führt bei entsprechender Einwirkungszeit zur Benommenheit, die nach Stunden oder Tagen den Tod nach sich zieht.

Das Gift führt besonders in den Eingeweidegefäßen, der Lunge und Leber zu einer starken Hyperämie. Die Wirkung auf das Gefäßsystem zeigt sich in zahlreichen kleinen punktförmigen und flächenförmigen Blutungen besonders der Magenschleimhaut und Serosa.

Bei der Leber sind nur sehr geringe Zellveränderungen gefunden worden, die ebenso wie die Oedeme auf die Stauung zurückzuführen sind. Durch die Störung der oxydativen Vorgänge kam es in einer Reihe von Fällen zur peripheren Verfettung, die jedoch nicht solche Stärke angenommen hatte, daß sie sich nicht wieder hätte zurückbilden können. Das Gift greift vorwiegend am Zentralnervensystem an und läßt bei genügend starken Konzentrationen wegen des schnellen Todes keine besonderen Veränderungen des Leberparenchyms und anderer Gewebe eintreten.

Das Tödlichkeitsprodukt, Gaskonzentration mal Einwirkungszeit, beträgt bei den Kaninchen der Versuchsreihe ca. 200 000 c. t. Seine Brauchbarkeit als Kampfstoff wird daher sehr bezweifelt.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Oberfeldarzt Privatdozent Dr. Muntsch für die Ueberlassung des Themas, sowie freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Schrifttum

Mason: The Pharmacologic Action of Lead in Organic Combination. Journ. of Labor. and Clinical Med. 6, 427, 1921.

Leffmann: Tretraethyl Lead Poisoning. The Amer. Journ. of Pharm. 96, 861, 1924.

Eldridge, W. A.: A Study of the Toxicity of Lead Tetra-Ethyl. Chemical Warfare Service, Oct. 5, 1924.

Norris and Gettler: Poisoning by Tetra-Ethyl Lead. Journ. Americ. Med. Assoc. 85, 818, 1925.

Schrader: Tetra-Ethyl Lead and the Public Health. Journ. of Public. Health 15, 213, 1925.

Kehoe: Tetra-Ethyl Lead Poisoning. Journ. of the Americ. Med. Assoc. 85, 108, 1925.

Hamilton: Tetra-Ethyl Lead. Journ. of the Americ. Med. Assoc. 85, 1481, 1925.

Flinn: Some of the Potential Public. Health Hasards from the use of Ethyl Gasoline. Journ. of Ind. Hyg. 8, 51, 1926.

Howell: Report on Tetraethyl Lead. Journ. Ind. Hyg. 8, 248, 1926.

Leake: Report of Investigations of Health Hazards from Tetra-Ethyl Lead Gasoline. Treasury Dpt. U. S. Public. Health Service 8, 66, 1926.

Kehoe, R.: On the Toxicity of Tetraethyl Lead and Inorganic Lead Salts. Journ. Labor. a. Clin. Med. 12, 554, 1927.

Heide Balsac, Agasse-Lafont Féil: L. intoxication par le tétra éthyle de plomb, antidétonant pour automobiles. Progrés Med. 1275—1276, II 1928.

Flury-Zangger: Lehrbuch der Toxikologie. S. 260, 1928.

Kehoe: The Behaviour of Lead in the animal organism. Tetraethylblei. Americ. J. Hyg. 13, 478—498, 1931.

Mielenz, W.: Zur Weiterentwicklung der chemischen Waffe. Gasschutz und Luftschutz. Jg. 1932.

Demel: Richerche sperimentali sull' avvelenamento acuto da piombo tetraetile intradotto per inalazione. Pathalogica (Genova) 25, 685—689, 1933.

Ruff: Durch Motorabgase bedingte Verunreinigungen der Atemluft in Flugzeugen und ihre Bedeutung für die Leistungsfähigkeit der Besatzung. Luft. med. 1, 141, 1936.

Hanslian: Der chemische Krieg. Berlin 1937.

Kehoe: Gewerbliche Gefährdung der im Mischverfahren von Tetraethylblei mit Gasolin beschaftigten Arbeiter. J. ind. HHyg. Nr. 18, 1936.

Legendre: Importance au point de vue de l'hygiéne générale et de l'hygiéne sociale de la toxicité des gaz d'échappement des automobiles. Revue du Service de Santé Militaire. 1, 123, 1937.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Kurt Hatto Fischer, am 3. 5. 1912 zu Malente-Gremsmühlen als zweiter Sohn des Rektors August Fischer und seiner Ehefrau Berta geb. Harms. Ich besuchte in Malente die Volksschule und in Eutin das Reform-Realgymnasium, an dem ich am 9. März 1932 die Reifeprüfung bestand.

Die vorklinischen Semester verbrachte ich in Kiel, wo ich im 5. Semester das Physikum bestand. Vom 1. 11. 1934 bis 12. 10. 1935 habe ich freiwillig bei der 1. Pz. Abw.-Abt. 12 gedient. Nach der Dienstzeit habe ich das erste klinische Semester in Kiel studiert, um dann nach der Wiederaufnahme in die Wehrmacht als Sanitätsoffiziersanwärter mein Studium in Berlin fortzusetzen. Am 30. 7. 1938 habe ich dort mein Staatsexamen bestanden und erhielt am Ende meines praktischen Jahres, das ich als Unterarzt bei der Sanitätsstaffel Bremen ableistete, vom Innenministerium eine Bestallungsurkunde mit Wirkung vom 1. 2. 1939 verliehen.